

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
INSTITUT DE THÉRAPEUTIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE
PROF. ED. FROMMEL

**Essais expérimentaux
d'une triple association médicamenteuse
pour atteindre les trois composantes
du syndrome trémorinique**

T H È S E

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Mohamed Chafizadeh

d'Iran

THÈSE No 2589

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1958

**Essais expérimentaux
d'une triple association médicamenteuse
pour atteindre les trois composantes
du syndrome trémorinique**

T H È S E

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Mohamed Chafizadeh

d'Iran

THÈSE No 2589

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1958

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le Professeur Ed. Frommel, autorise l'impression de la présente thèse sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui sont énoncées.

Genève, le 12 juillet 1958.

Le Doyen : Eric MARTIN.

Thèse N° 2589.



Nous remercions Monsieur le professeur Frommel, directeur de l'Institut de thérapeutique de la Faculté de médecine, de nous avoir inspiré le sujet de cette thèse et procuré le matériel expérimental.

Nos remerciements vont également aux collaborateurs de l'institut, Monsieur le docteur Cl. Fleury, chef de travaux, ainsi que Mesdemoiselles Y. Ginskey et M. Béguin, laborantines, et Monsieur L. Strassberger, assistant technique, qui ont mené en bien l'expérimentation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552305_0078

INTRODUCTION

En 1956, *Everett* et ses collaborateurs (1) ont introduit une nouvelle technique expérimentale en vue d'étudier les médicaments anti-parkinsoniens. Ces auteurs ont synthétisé un corps : la trémorine le 1,4 dipyrrolidino-2-butyne, qui a la propriété de reproduire chez l'animal d'expérience les trois symptômes capitaux de la maladie de Parkinson : le tremblement, la rigidité, le syndrome cholinergique (larmoiement, salivation, défécation).

Ces auteurs ont étudié des centaines de substances à l'aide de ce test et ont montré que seule la médication antiparkinsonienne classique était capable de neutraliser le syndrome trémorinique.

Depuis lors, *Bijlsma* (2) a confirmé la spécificité de cette technique.

L'étude pharmacodynamique de la trémorine a été entreprise à l'Institut de thérapeutique de Genève par *Gaillard* pour sa thèse qui paraîtra prochainement (3).

Nous ne pouvons entrer ici dans le détail du mécanisme d'action de cette drogue comme agent cholinergique d'une part et de l'autre quant à ses relations avec le système extrapyramidal.

Rappelons que la maladie de Parkinson est une maladie progressive qui touche les noyaux basaux du cerveau, lesquels sont en relation d'une part avec les centres de la cholinergie et d'autre part avec le système extrapyramidal.

L'étude de la physiopathologie de cette affection en relation avec les facteurs anticholinergiques, antihistaminiques et papavériniques de la médication antiparkinsonienne classique a montré à *Gaillard* la prédominance des troubles de la cholinergie sur ceux qui dépendent de l'histamine et du tonus des muscles lisses.

Ce bref rappel nous incite à reprendre une documentation expérimentale établie à l'Institut de thérapeutique, portant sur une triple association médicamenteuse et dont l'expérimentation élargie pourrait jusqu'à un certain point confirmer les propositions de *Gaillard* d'une part et de l'autre à aboutir à une solution pratique.

TECHNIQUE EXPERIMENTALE

Nous avons employé la technique mise au point à l'Institut de Thérapeutique de Genève, dont le lecteur trouvera tous les détails dans la thèse d'*Amirani* (4) et dans un travail de *Frommel* et *Fleury* (5).

Nourbakhche (6) a consacré sa thèse à l'application de cette technique à l'exploration de la médication antiparkinsonienne classique.

Nous rappelons brièvement la technique qui consiste à injecter par voie sous-cutanée 20 mg./kg. de trémorine à la souris, de placer cet animal sur une capsule de Marey dont le plancher est formé d'une membrane de caoutchouc très mince. Les mouvements de l'animal sont transmis par voie pneumatique à un système piezo-électrique (Sanborn) lui-même relié à l'appareil à électro-cardiogrammes (Sanborn) à l'inscripteur thermoélectrique.

Diverses précautions expérimentales doivent être prises pour une étude rigoureuse, ces précautions sont décrites dans le travail d'*Amirani* (4).

Lorsqu'on observe sur un horaire de deux ou trois heures les souris injectées de trémorine, on voit sur les diagrammes apparaître tout d'abord un tremblement caractérisé par des déflexions de l'aiguille qui s'aggravent périodiquement et s'inscrivent par des salves. Ces salves sont séparées par un trait isoélectrique qui traduit la raideur de l'animal. Ces réactions apparaissent dans un laps de temps de 15 à 20 minutes et s'atténuent en deux à trois heures environ. Si l'animal a reçu per os cinq minutes avant l'injection soit de l'Atropine, soit de la Scopolamine, soit de l'Artane, du Parpanite, du Diparcol, du Parsidol, soit encore du Disipal, de l'Akineton ou de l'Aturbane. L'effet de l'injection de trémorine est neutralisé, l'animal reste normal, détendu et marque cette détente par des mouvements volontaires dont les diagrammes diffèrent totalement de ceux de tremblement.

Ces mouvements volontaires se traduisent par des courtes déflexions des aiguilles enregistreuses. Nous avons cherché au cours de notre travail à améliorer le rendement d'une médication anti-parkinsonienne en nous basant sur trois axes pharmacodynamiques.

Nous avons tout d'abord cherché à neutraliser le syndrome cholinergique par une substance très fortement atropinique : la Diphémine ou l'Ester β -diméthylaminoéthylque de l'acide α , α -diphényl- α -oxy-acétique, proche parent du Suavitil, dont la clinique a montré l'intérêt dans la maladie de Parkinson.

Cette Diphémine a sur l'Atropine l'avantage d'être très peu active sur l'œil et de ne pas entraîner de constipation. Le pouvoir antiacéthylcholinique, antihistaminique et papavérinique de cette drogue a été testé selon la méthode des organes isolés (iléon de cobaye) technique désormais classique pour l'étude de toutes les substances agissant sur le système neurovégétatif. Nous donnons sous forme de tableau la puissance anticholinergique, antihistaminique et antipapavérinique de la Diphémine (chaque chiffre est la moyenne de trois essais).

ORGANES ISOLÉS

<i>Acetylcholine</i>			<i>Histamine</i>			<i>BaCl₂</i>		
Concentr.	inhibit.	%	Concentr.	inhibit.	%	Concentr.	inhibit.	%
5.10 ⁻⁷	100		10 ⁻⁵	100		2.10 ⁻⁵	100	
2.10 ⁻²	90		5.10 ⁻⁶	80		10 ⁻⁵	88	
10 ⁻⁷	65		10 ⁻⁶	51		10 ⁻⁶	30	
10 ⁻⁸	41		10 ⁻⁷	0.				

Comme il est aisé de le voir, la Diphémine a une action atropinique puissante (action anticholinergique de l'atropine (2.10⁻⁸ = 100 % ; 10⁻⁸ = 96 %). Elle jouit également d'un effet non négligeable de neutralisateur envers l'Histamine et possède un pouvoir papavérinique puissant (papavérinique au BaCl₂) (10⁻⁵ = 100 % ; 5 x 10⁻⁶ = 95 %).

Le second élément de l'association dont nous avons cherché à utiliser l'action est le *Méprobamate*. Le Méprobamate en effet, jouit d'une action « relax » sur les muscles rouges et de ce fait peut contribuer à la détente du spasme musculaire (roue dentée) dont souffrent les parkinsoniens. Les propriétés du Méprobamate ont fait l'objet d'une abondante littérature (7, 8, 9) et ont été spécialement étudiées par Frommel et collaborateurs à l'Institut de

thérapeutique de Genève (10, 11, 12). Le Méprobamate a le très grand avantage, en outre, comme d'ailleurs la Diphémine, d'être très peu toxique.

Enfin, nous avons choisi comme troisième membre de l'association une nouvelle synthèse réalisée à l'Institut de thérapeutique de Genève que nous désignons sous son N° 430, (son étude pharmacodynamique complète paraîtra ultérieurement (14)). Cette substance très peu toxique se caractérise par un effet papavérinique puissant semblable à celui de l'alkaloïde de l'opium. L'étude de cette substance a montré en outre qu'elle exerce une action anticholinergique et antihistaminique dont la puissance est résumée dans le tableau suivant.

EFFET DU 430 SUR LES ORGANES ISOLES

<i>Acetylcholine</i>			<i>Histamine</i>			<i>BaCl₂</i>		
Concentr.	inhibit.		Concentr.	inhibit.		Concentr.	inhibit.	
	%			%			%	
10	- ⁵	100	3 x 10	- ⁶	100	10	- ⁵	100
5.10	- ⁵	93	10	- ⁶	88	5.10	- ⁶	85
2.10	- ⁶	70	5.10	- ⁷	52	2.10	- ⁶	50
10	- ⁶	75	6.10	- ⁷	33	10	- ⁶	29
			5.10	- ⁸	10			

La triple association que nous nous proposons d'étudier comporte donc une médication fortement anticholinergique : la Diphémine, une substance myo-relax : le Méprobamate et enfin une synthèse d'effet papavérinique puissant égal à celui de l'alkaloïde de l'opium : le 430. Nous avons alors cherché par la technique de la trémorine l'effet de chacune de ces substances sur le syndrome parkinsonien expérimental, puis avons associé deux à deux et enfin par trois les composantes de notre association.

Nous donnons ci-dessous le protocole résumé de cette expérimentation complexe et laborieuse.

1) *Effet de la Diphémine seule :*

Nous avons tout d'abord observé sur un horaire de 30, 60 et 120 minutes l'effet de 5, 10, 20 mg./kg. de Diphémine administrée per os chez la souris injectée par voie sous-cutanée au même moment de 20 mg./kg. de trémorine. L'observation a porté sur le tremblement d'une part et la salivation d'autre part.

TREMORINE

Dans le tableau suivant, au numérateur, on a porté le nombre de souris présentant le syndrome ; au dénominateur le nombre total de souris observées. L'intensité croissante du phénomène est représentée par $0 \pm$ ou $+$.

	30 min.		1 h.		2 h.	
	trembl.	saliv.	trembl.	saliv.	trembl.	saliv.
5 mg./kg. per os	$\pm 1/6$	0/6	$\pm 3/6$	0/6	+ 2/6	+ 1/6
10 mg./kg. per os	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6	1/6
20 mg./kg. per os	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3

Les souris auxquelles on administre 5 mg./kg. de Diphémine per os seule ne montrent, à l'électropneumogramme, ni agitation, ni torpeur ; celles injectées de trémorine et auxquelles on administre 5-10 mg./kg. de Diphémine per os présentent une protection que l'on peut qualifier d'assez bonne.

Nous donnons un exemple :

Une souris à laquelle on a administré 5 mg./kg. per os de Diphémine plus trémorine avec une souris témoin injectée de trémorine seule.

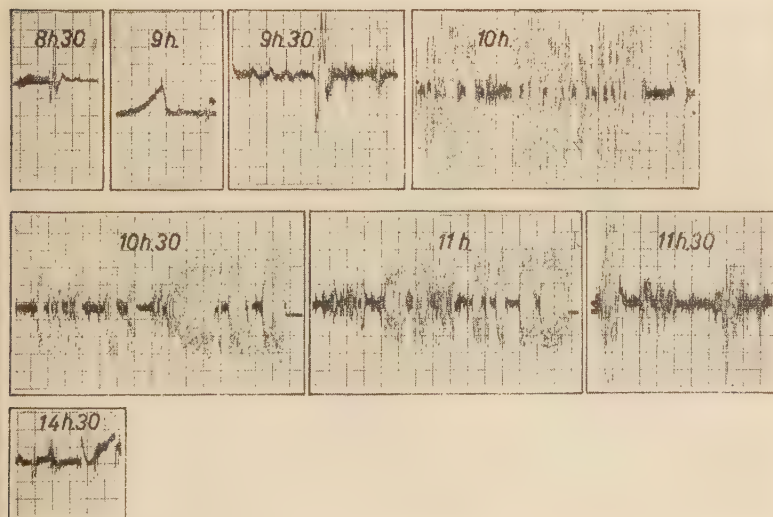


Fig. 1 : Témoin injecté de trémorine 20 mg./kg. sous-cutané.

2) *Effet du Méprobamate seul.*

L'administration de 50 mg./kg. per os de Méprobamate chez la souris trémorisée ne modifie pas sensiblement le diagramme par rapport à celui de la souris témoin injectée de trémorine seule.

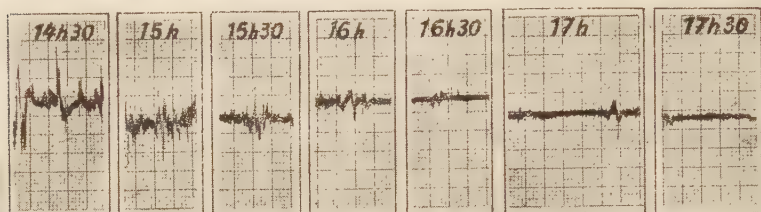


Fig. 2 : Souris traitée par 5 mg./kg. per os de Diphémine et 20 mg./kg. s.-c. de trémorine.

3. *Effet de l'administration de 30 mg./kg. de 430 per os chez la souris trémorisée.*

L'administration de 30 mg./kg. per os de 430 seul exerce un effet dépressif qui se marque sur la bande enregistreuse par une ligne iso-électrique. L'administration de la même dose chez la souris trémorisée reproduit en partie cette accalmie mais n'empêche pas totalement le tremblement.

Exemple :

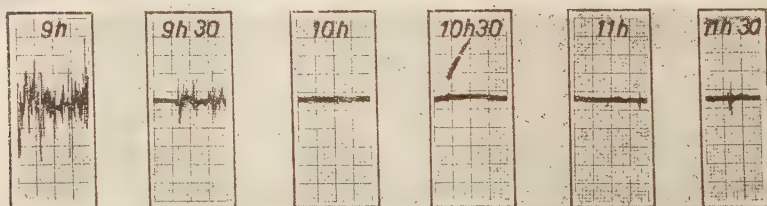


Fig. 3 : Administration de 30 mg./kg. per os de 430 et de 20 mg./kg. s.-c. de trémorine.

4) *Effet d'une association de Diphémine et de 430.*

Nous avons testé chez la souris trémorisée des associations à doses variables des deux composantes, soit 10 mg./kg. de Diphémine

et 20 mg./kg. de 430, de 10 mg./kg. de Diphémine et de 30 mg./kg. de 430, soit encore de 10 mg./kg. de Diphémine et de 40 mg./kg. de 430.

Les résultats de ces essais paraissent satisfaisants car les souris sont protégées contre le tremblement, ne sont pas agitées et se meuvent normalement. Mais cependant ce résultat ne surclasse pas ceux obtenus avec la Diphémine seule. Nous donnons un exemple des graphiques obtenus au cours de ces séries d'expériences.

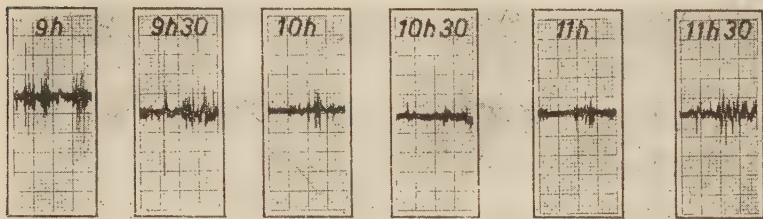


Fig. 4 : Association de 10 mg./kg. de Diphémine et 20 mg./kg. de 430 chez la souris trémorisée.

5) Association de Diphémine et de Méprobamate.

Nous avons associé 5 à 10 mg./kg. de Diphémine à 50 mg./kg. de Méprobamate. Les bandes enregistreuses montrent une mauvaise protection envers le tremblement trémorinique mais une augmentation des complexes courts qui traduisent la mobilité volontaire et qui prouve ainsi l'effet relaxe de Méprobamate sur la contraction.

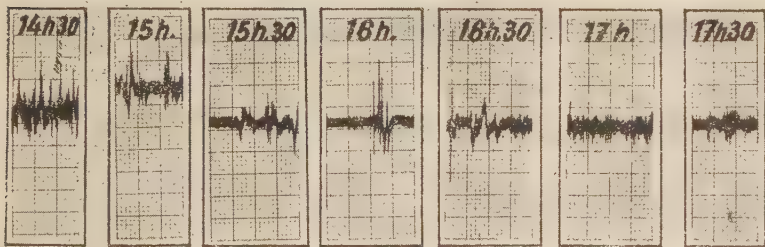


Fig. 5 : Effet d'une association de 10 mg./kg. de Diphémine et 50 mg./kg. de Méprobamate chez la souris trémorisée.

6) *Association de 430 et de Méprobamate.*

Nous administrons à nos souris 50 mg./kg. de Méprobamate et 30 mg./kg. de 430. Cette association a un bon effet sur le tremblement trémorinique qui n'apparaît qu'au moment du mouvement volontaire de l'animal, mais les souris présentent un aspect hypotonique et titubent.

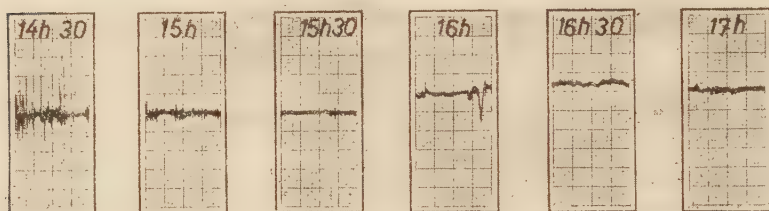


Fig. 6 : Association de 50 mg./kg. de Méprobamate et de 30 mg./kg. de 430 chez la souris trémorinisée.

7) Nous avons ensuite exploré l'effet des *associations à trois composantes*, soit de Diphémine, de Méprobamate et de 430. Ces associations ont été faites selon les proportions suivantes :

Diphémine	10 mg./kg.
430	10 mg./kg.
Méprobamate	100 mg./kg.

Les résultats de l'enregistrement électropneumographique sont mauvais, les souris tremblent mais présentent néanmoins de la motilité volontaire, preuve de l'effet de cette médication sur le spasme musculaire. Nous avons ensuite réalisé l'association de

Diphémine	10 mg./kg.
430	30 mg./kg.
Méprobamate	75 mg./kg.

Les résultats électropneumographiques sont ici meilleurs. On relève la présence de complexes courts qui témoignent de la motilité volontaire retrouvée.

Enfin, nous avons procédé à l'analyse de l'association de

Diphémine	10 mg./kg.
430	30 mg./kg.
Méprobamate	50 mg./kg.

Les bandes enregistrent alors de forts tremblements trémoriques, l'effet du Méprobamate sur le spasme disparaît.

Revenant ensuite à la formule qui nous avait donné les meilleurs résultats, nous avons associé :

Diphémine	15 mg./kg.
430	45 mg./kg.
Méprobamate	75 mg./kg.

Les résultats de cette dernière association ne sont pas convain-
cants.

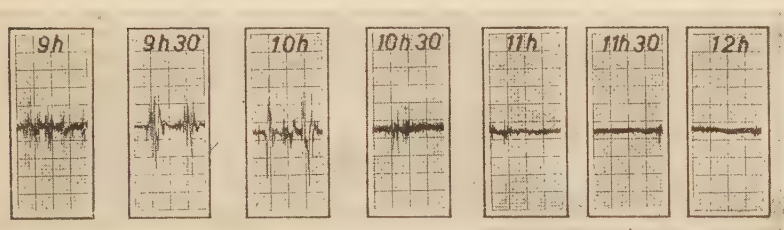


Fig. 7 : Association de 15 mg./kg. de Diphémine, 45 mg./kg. de 430 et 75 mg./kg. de Méprobamate, chez la souris trémorinisée.

CONCLUSION.

L'étude que nous avons effectuée sur une triple médication qui exerce un effet anticholinergique puissant, un effet antihistaminique modeste et un effet papavérinique prononcé et une action relax musculaire, nous montre par la négativité de nos expériences que le problème pharmacodynamique est plus complexe que le laissent supposer les prémisses.

D'une façon générale, *nos recherches confirment qu'une substance telle que la Diphémine dont l'axe pharmacodynamique se porte sur l'effet anticholinergique donne de meilleurs résultats lorsqu'elle est employée seule qu'associée.*

Il semble par ailleurs qu'une substance *papavérinique n'a que peu d'action envers le syndrome trémorinique, pas plus qu'elle n'en a chez les malades affectés de parkinsonisme. Le Méprobamate dont le point d'impact principal est bien celui d'un effet relax musculaire ne semble guère améliorer la médication antitrémorinique.*

Il ne semble d'ailleurs pas que ni le Méprobamate ni la Diphémine aient conquis une place dans l'arsenal de la médication antiparkinsonienne. La complexité des effets anticholinergiques, antihistaminiques, papavériniques et relax musculaire de nos diverses associations échappe d'ailleurs à une juste analyse parce que les expériences devraient être multipliées pour en comprendre le mécanisme.

Nos expériences ont porté sur un nombre très considérable d'animaux. Cependant, la négativité de nos résultats ne nous encourage pas à continuer.

De notre étude, *il ressort néanmoins que la base fondamentale de toute médication antiparkinsonienne est constituée par son effet atropinique et que de celui-ci dépendent en partie les troubles extrapyramidaux, dont souffrent les malades atteints de la maladie de Parkinson.*

BIBLIOGRAPHIE

I. REFERENCES GENERALES

1. *Everett G. M.*
A study of tremor and the Parkinson-like syndrome produced by 1,4-dipyrrolidino-2-butyne « Trémorine ». 20^e Congrès international de Physiologie, Brux., 1956, p. 251.
2. *Bijlsma U. G.*
Pharmacodynamism of drugs in the treatment of Parkinson's disease. C. R., 5^e Congrès international de Thérapeutique, Utrecht, 1957, p. 37.
3. *Gaillard L. A.*
Physiopathologie de la maladie de Parkinson. Vérification pharmacodynamique. Thèse Doct. méd., Genève (à paraître).
4. *Amirani M. H.*
Inscription électro-pneumatique des effets de la trémorine chez la souris. Thèse Doc. méd., Genève, N^o 2569, 1958.
5. *Frommel Ed. et Fleury Cl.*
De la puissance et de la marge de sécurité de la médication antiparkinsonienne classique. Schweiz. med. Wochenschrift (sous presse).

II. LITTERATURE SUR LE MEPROBAMATE

7. *Berger F. M.*
— Anti convulsant action of 2-substituted, 1,3-propanediols. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 1949, pp. 71, 270-271.
— Berger F. M. and Ludwig B. J. : The anticonvulsant action of 2,2-diethyl-1,3-propanediol and some of its homologues and esters. J. Pharmacol. exp. Ther. 1950, pp. 100, 27-37.
— Berger F. M. : Anticonvulsant activity of 2,2-disubstituted-1,3-propanediols in electroshock seizures. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), (1951), pp. 78, 277-279.

- Berger F. M. : The anticonvulsant activity of carbamate esters of certain 2,2-disubstituted-1,3-propanediols. J. Pharmacol. exp. Ther. (1952), pp. 104, 229-233.
- Berger F. M. : The central depressant properties of otoloxypropyl carbamates. J. Pharmacol. exp. Ther. (1952), pp. 104, 468-473.
- Berger F. M. : The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-propyl-1,3-propanedio dicarbamate (Miltown), a new inter-neuronal blocking agent. J. Pharmacol. exp. Ther. (1954), pp. 112, 413-423.
- Berger F. M. : Miltown, a long-acting mephemisin-like drug. Fed. Proc. (1955), pp. 14, 318.
- 8. *Symposium sur les substances tranquillisantes* Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957, p. 67.
- 9. *Gaycal L. et Dauty R.*
Nouvelles chimiothérapies en psychiatrie. Masson, Paris, 1957.
- 10. *Frommel Ed., Gold Ph. et Fleury Cl.*
Méprobamate ou Phénobarbital ou Méprobamate et Phénobarbital. Schweiz. Med. Wschr. 1957, pp. 87, 1480-1485.
- 11. *Frommel Ed. et Fleury Cl.*
De la potentialisation de l'effet dormitif des barbituriques par le Méprobamate. Helv. Physiol. Acta 1957, pp. 15, 426-430.
- 12. *Frommel Ed. et Fleury Cl.*
L'effet « relax » du Méprobamate. Praxis, 1957, pp. 46, 1129-1131.

III. LITTERATURE SUR LA DIPHEMINE

- 13. *Klosa J.*
Über einen neuen unerwarteten therapeutischen Effekt eines Spasmolyticums. Dtsch. Med. Wschr. 1950, pp. 75, 870.
Klosa J.
Neue Zentralanalgetika als Derivate der, -Diphenyl-oxy-essigsäure. Arch. der Pharmac. 1953, pp. 287/59, 96-98.

IV. LITTERATURE SUR LE 430

- 14. *Frommel Ed. et Gold Ph.* — (A paraître.)

